

FIZJOLOGIA MÓZGOWEGO PRZEPŁYWU KRWI

Zbigniew Czernicki

Klinika Neurochirurgii, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN
Warszawa

Mózg zaopatrywany jest przez bardzo specyficzny system ukrwienia tętniczego. Dwie tętnice szyjne doprowadzają po 300–350 ml/min, a dwie tętnice kręgowe po około 100 ml krwi na min. Łącznie mózg otrzymuje około 900 ml krwi na min. Zatem chociaż masa mózgu stanowi tylko około 2% masy ciała, mózg otrzymuje około 15% krwi i zużywa około 20% tlenu. Wydolność krążenia, przy niedostateczności zaopatrzenia przez jedno z naczyń doprowadzających, zabezpiecza tzw. koło tętnicze na podstawie mózgu. Koło zostało opisane przez Thomasa Willisa (1621–1675). Tętnica podstawna, powstała z połączenia dwóch tętnic kręgowych, dzieli się na dwie tętnice tylne mózgu, które symetrycznie, poprzez tętnice łączące tylne, łączą się z tętnicami szyjnymi wewnętrznymi. Przednia część koła tętniczego wytworzona jest przez odchodzące od tętnic szyjnych wewnętrznych tętnice przednie mózgu, połączone między sobą przez tętnicę łączącą przednią. Od koła tętniczego odchodzą tętnice końcowe, których niedrożność powoduje udar niedokrwienny mózgu, gdyż połączenia z innymi obszarami unaczynienia są skąpe i zdecydowanie niedostateczne dla utrzymania zadowalającego ukrwienia mózgu. Powyższy układ umożliwia zachowanie wystarczającej dostawy krwi do mózgu, po wyłączeniu jednej, a nawet dwóch głównych tętnic doprowadzających. Powodem jest powolne zwężanie światła naczyń przez takie procesy, jak miażdżyca. Gwałtowne zamknięcie światła, przez na przykład materiał zatorowy, może skutkować burzliwymi objawami niedokrwiennymi. Powolne zamykanie światła naczynia prowadzi do wykształcania krążenia obocznego, o różnym stopniu wydolności. Uruchomione zostają istniejące połączenia lub dochodzi do nowotworzenia naczyń (np. choroba moya-moya).

Mózg ma zatem bardzo duże potencjalne możliwości adaptacji krążenia, natomiast dla sprawdzenia, czy w danym przypadku zamknięcie na przykład tętnicy szyjnej będzie tolerowane przez chorego, należy wykonać próbę zwaną próbą Matasa. Tętnicę zamykano dawniej przez ucisk zewnętrzny na szyi. Obecnie wykonuje się zamknięcie przez wypełnienie balonu wprowadzonego do wnętrza tętnicy. Wydolność metabolizmu mózgu sprawdza się, rejestrując zapis czynności elektroencefalograficznej. Objawem niedostateczności krążenia jest zaobserwowanie wystąpienia fal wolnych.

Do oceny ilościowej krążenia służy pomiar przepływu mózgowego oceniany w ml/100 g tkanki/min. Prawidłowe wartości przepływu mózgowego wynoszą średnio 50–60 ml/100 g tkanki/min, dla kory 80–90 ml/100 g tkanki/min, a dla istoty białej 20–30 ml/100 g tkanki/min. O ilości dostarczanej krwi do mózgu, oprócz wydolności źródeł zaopatrzenia, decyduje wydolność mózgowego ciśnienia perfuzyjnego (CPP). CPP jest różnicą pomiędzy średnim tętniczym ciśnieniem krwi i ciśnieniem wewnątrzczaszkowym.

$$\text{CPP} = \text{MABP} - \text{ICP}$$

gdzie: CPP – mózgowe ciśnienie perfuzyjne;
 MABP – średnie tętnicze ciśnienie krwi;
 ICP – ciśnienie wewnątrzczaszkowe.

Ukrwienie mózgu ma wiele wyróżniających je cech. Przede wszystkim to charakterystyczna, wyżej omówiona, organizacja anatomiczna krążenia. Odrębnością krążenia mózgowego jest ponadto zamknięcie mózgu w sztywnej, ograniczonej przestrzeni. Pulsację umożliwia obecność płynu mózgowo-rdzeniowego, który przy powiększaniu się objętości mózgu w czasie pulsacji zostaje przemieszczony do kanału kręgowego. Objętość płynu spełnia zatem rolę przestrzeni buforowej. Ponadto ukrwienie mózgu odznacza się występowaniem charakterystycznego fenomenu określanego mianem bariery krew – mózg. Obecność bariery sprawia, że cząsteczki białka z krwi nie mogą przechodzić do tkanek mózgu. Nie przechodzi także wiele substancji chemicznych, w tym leków, wiążących się z białkami, co należy uwzględniać w procesie leczenia. Substratem histologicznym bariery są wszystkie struktury położone pomiędzy światłem naczyń a wnętrzem komórki: śródbłonek naczyniowy z charakterystycznymi ścisłymi połączeniami pomiędzy komórkami, błona podstawna i błona mankietu glejowego. Mankiet glejowy przylega do kapilar bez pozostawienia, obecnej w innych narządach, przestrzeni okołonaczyniowej.

Opisany powyżej bezpośredni związek naczyń mikrokrażenia z komórkami glejowymi oraz obecność w naczyniach włókien nerwowych sprawia, że powiązania układu nerwowego z krążeniem są bardzo istotne, tak że wprowadzono pojęcie jednostek **nerwowo-naczyniowych** – *neurovascular units*.

W związku z koniecznością stałego zapewnienia optymalnego dostarczania tlenu i materiałów energetycznych dla tkanek mózgu istnieje kilka mechanizmów regulujących krążenie mózgowe.

Regulacja krążenia mózgowego odbywa się poprzez:

- autoregulację;
- regulację metaboliczną;
- regulację chemiczną;
- regulację śródbłonkowo-zależną;
- regulację nerwową;
- regulację reologiczną.

Autoregulacją nazywa się utrzymywanie stałego poziomu przepływu mózgowego, niezależnie od zmieniającego się poziomu ciśnienia tętniczego krwi. Ustalono, że w warunkach prawidłowych przepływ pozostaje na stałym poziomie przy zmianach ciśnienia od 50 do 150 mm Hg, przy czym górna granica ciśnienia jest bardziej zmien-

na niż dolna, co wyraźnie obserwuje się u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Przyjmuje się dwa możliwe mechanizmy autoregulacji: miogeny i metaboliczny. W mechanizmie miogenym wzrost ciśnienia tętniczego – wewnątrznaczyniowego powoduje skurcz mięśniówki naczynia, natomiast spadek ciśnienia – rozkurcz mięśniówki i poszerzenie naczynia. W mechanizmie metabolicznym zmniejszenie przepływu w spadku ciśnienia prowadzi do zakwaszenia, obniżenia pH i wzrostu $p\text{CO}_2$, co powoduje poszerzenie naczynia, odwrotnie przy wzroście ciśnienia krwi. Utrzymywanie stałego przepływu mózgowego przy różnym poziomie ciśnienia tętniczego krwi nazywa się autoregulacją. Wszystkie inne mechanizmy zmieniające przepływ mózgowy określa się jako różne regulacje przepływu krwi, na przykład regulacja metaboliczna czy nerwowa.

Regulacja metaboliczna odnosi się do najważniejszej cechy krążenia mózgu, a mianowicie do sprzężenia pomiędzy metabolizmem mózgu i krążeniem. To znaczy te obszary mózgu, które w danym czasie mają podwyższoną aktywność metaboliczną, mają również podwyższony przepływ mózgowy.

Pierwsza praca o zależności przepływu od metabolizmu została opublikowana przez Roya i Sherringtona w „Journal of Physiology” w 1890 r. Ingvar i wsp. wykazali w latach siedemdziesiątych XX wieku wzrost przepływu w określonych okolicach mózgu w zależności od wykonywanych przez pacjentów czynności. Obecnie uwidocznienie lokalnych zmian przepływu mózgowego umożliwia badanie funkcjonalnego rezonansu magnetycznego (fMRI).

Badając mechanizmy umożliwiające sprzężenie metabolizmu i przepływu, stwierdzono, że na szerokość naczyń mają wpływ takie produkty metabolizmu, jak CO_2 , mleczany, O_2 , adenozyne, a także jony potasu, wapnia i wodorowe, ponadto tlenek azotu i eikozanoidy – pochodne kwasu arachidonowego.

Zwiększenie aktywności neuronów w pewnej okolicy mózgu prowadzi do wzrostu zużycia glukozy i tlenu, co skutkuje wzrostem stężenia CO_2 i obniżeniem pH. Niedostatek tlenu sprawia, że metabolizm glukozy przebiega w kierunku anaerobowym, z wytworzeniem kwasu mlekowego i zakwaszeniem tkanki. Wzrost CO_2 , spadek pH są silnymi czynnikami rozszerzającymi naczynia. Badania Siesjö wykazały, że ważną rolę spełniają również jony potasu. Stwierdzono, że stymulacja elektryczna powoduje w ciągu kilku milisekund wzrost stężenia pozakomórkowego potasu i przyjmuje się, że właśnie przesunięcia jonowe inicjują rozszerzenie naczyń, które utrzymuje się dzięki obniżeniu pH. Dużą rolę w rozszerzeniu naczyń przypisuje się również adenozyne.

Prawidłowa gra naczyniowa zależy także od innych czynników biochemicznych, z których najważniejszymi są endotelina, odpowiedzialna za skurcz naczyń, i endotelialny czynnik naczyniorozszerzający (EDRF), czyli tlenek azotu (NO). Brak równowagi powyższych układów, a zwłaszcza niedobór tlenu azotu prowadzi do skurczu naczyniowego.

W układzie rozszerzającym naczynie, oprócz tlenu azotu, dużą rolę odgrywa prostaglandyna druga oraz eikozanoid EET, natomiast w układzie zwężającym naczynie, oprócz endoteliny-1, istotną funkcję spełnia eikozanoid HETE oraz wnikanie jonów wapnia do komórek. Biochemiczna regulacja gry naczyniowej staje się coraz lepiej poznana i coraz bardziej złożona.

Grę naczyniową uruchamia także **unerwienie naczyń**. Pierwsze dane na temat obecności włókien nerwowych w ścianie naczyń o średnicy większej niż $30\text{ }\mu\text{m}$ opublikował J. Choróbski wraz z W. Penfieldem w 1932 r. Obecnie wiadomo, że włókna nerwowe stwierdzono nawet w ścianie kapilar.

Pobudzenie substancji siateczkowatej rdzenia przedłużonego powoduje wzrost przepływu mózgowego. Dużą rolę w grze naczyniowej odgrywają neurony jądra miejsc sinawego. Stymulacja receptora typu beta powoduje rozszerzenie naczyń, a pobudzenie receptora alfa zwężenie. Pobudzenie cholinergiczných neuronów jądra podstawnego brzuszego w śródmózgowiu skutkuje poszerzeniem naczyń.

Opisano również zmiany przepływu krwi w odpowiedzi na zmiany parametrów reologicznych. Muizelaar i wsp. przedstawili wyniki badań wykazujących, że podanie mannitolu prowadzi do obniżenia lepkości krwi w związku z przemieszczeniem wody z tkanek do naczyń. Zmniejszenie lepkości krwi i obniżenie oporów naczyniowych wyraża się wzrostem przepływu. W odpowiedzi następuje skurcz naczyń pozwalający utrzymać przepływ na niezmiennym poziomie. Powyższe zjawisko nazwano regulacją lepkościową – *blood viscosity regulation*.

BADANIE PRZEPŁYWU MÓZGOWEGO

Pierwsze badania przepływu stały się możliwe po zastosowaniu metod wymywania (*clearance*) gazów z tkanek mózgu. Szybkość wymywania gazu z tkanki jest tym większa, im większy jest przepływ mózgowy. W zastosowanej w 1945 r. metodzie Kety i Schmidta użyto podtlenu azotu, później wprowadzono inne gazy nieradioaktywne – ksenon i wodór – lub izotopy Xe^{133} , Kr^{85} . Szczególnie rozpowszechniły się metody z zastosowaniem ksenonu i izotopu ksenonu. Izotop podawano dotętniczo, dożylnie lub na drodze inhalacji. Rejestracja promieniowania izotopu odbywa się poprzez szereg detektorów rozmieszczonych symetrycznie nad obiema półkulami mózgu. Szybkość zmniejszania się promieniowania umożliwia obliczanie przepływu mózgowego. Bardzo przydatne okazało się również stosowanie nieradioaktywnego gazu ksenonu. W tym wypadku gaz podaje się w postaci inhalacji, a ilość gazu w tkance określa za pomocą tomografii komputerowej. Ze względu na duży ciężar atomowy ksenon w znacznym stopniu podwyższa gęstość tkanki ocenianą w tomografii komputerowej. W czasie wypłukiwania ksenonu gęstość tkanki maleje i na tej podstawie można oznaczyć lokalny przepływ mózgowy w wybranym voxelu.

Metoda z zastosowaniem klirensu wodoru stosowana bywa u ludzi zupełnie wyjątkowo i pozwala na lokalny pomiar przepływu w kilku milimetrach sześciennych tkanki.

Dane ilościowe o wysokości przepływu uzyskuje się poprzez badania tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT) z zastosowaniem izotopów Tc^{99} , Xe^{133} i innych.

Bardzo wartościowym badaniem jest pozytronowa tomografia emisyjna (PET) z zastosowaniem izotopów o krótkich czasach półtrwania (O^{15} , F^{18}). Ze względu na duży koszt urządzenia metoda jest mało rozpowszechniona – w Polsce jest tylko jedno takie urządzenie.

Wiele nowych możliwości wprowadziło zastosowanie różnych technik rezonansu magnetycznego. Spektroskopia protonowa (HSMRI) pozwala określić niedostateczność przepływu w różnych okolicach mózgu poprzez ocenę stężenia mleczanów, natomiast funkcjonalny rezonans magnetyczny (fMRI) uwidacznia obszary z podwyższonym przepływem poprzez rejestrację zmian stężenia hemoglobiny. W ten sposób można wyznaczyć ważne funkcjonalnie obszary mózgu – uwidocznia obszary o podwyższonej aktywności.

Bardzo prostym i rozpowszechnionym badaniem jest przeczaszkowa ultrasonografia dopplerowska (TCD). Metoda nie dostarcza danych liczbowych o przepływie mózgowym, lecz pozwala ocenić krążenie mózgowe. Jednak dzięki nieinwazyjności i niskiemu kosztowi TCD znalazła szerokie zastosowanie, zwłaszcza do monitoringu skurczu naczyniowego u chorych po krwawieniu podpajęczynówkowym. Podstawową wadą metody jest trudna powtarzalność wyników i konieczność posiadania dużego doświadczenia przez osobę badającą. Należy wspomnieć również o laserowej metodzie dopplerowskiej, często stosowanej w pracach na zwierzętach, oraz o takich metodach doświadczalnych, jak metody z radioaktywnymi mikrosferami oraz techniki autoradiograficzne z zastosowaniem znakowanej antypiryny.

OCENA WYDOLNOŚCI KRAŻENIA MÓZGOWEGO

Stwierdzenie w czasie badań naczyniowych zwężeń lub niedrożności niektórych naczyń dochodzących do koła tętniczego wymaga oceny wydolności krążenia. W tym celu stosuje się oznaczenie tzw. rezerwy naczyniowej, czyli ustalenie, czy i w jakim stopniu istnieje możliwość zwiększenia przepływu przy poszerzeniu naczyń. Poszerzenie naczyń uzyskuje się, stosując dożylnie acetazolamid lub inhalację karbogenem (95% tlenu i 5% CO₂).

Acetazolamid blokuje aktywność anhidrazy węglanowej i w ten sposób prowadzi do wzrostu stężenia jonów wodoru, zakwaszenia środowiska zewnątrzkomórkowego i maksymalnego poszerzenia naczyń. W TCD obserwuje się wtedy wzrost prędkości krwi o ponad 30%. Podaje się dożylnie 1000 mg acetazolamidu i po 10 min uzyskuje się maksymalne rozszerzenie naczyń. Rezultat utrzymuje się przez 20–25 min. Badanie jest proste i bez istotnych zagrożeń dla chorego.

Przy próbie z dwutlenkiem węgla stosuje się wdychanie 5% CO₂, uzyskując podobny wzrost prędkości krwi jak w teście z acetazolamidem. Brak wzrostu prędkości krwi w obu próbach świadczy o braku rezerwy naczyniowej i bezpośrednim zagrożeniu chorego niewydolnością krążenia.

Adekwatną do potrzeb metabolicznych podaż krwi można wykazać na drodze oceny różnicy tętniczo-żylną dla tlenu (AVDO₂) w tętniczej krwi obwodowej i we krwi z opuszki żyły szyjnej.

AVDO₂ w warunkach prawidłowych wynosi od 4 do 9 ml O₂/100 ml krwi. Niższe wartości AVDO₂ świadczą o hiperemii, a wyższe o niedotlenieniu.

W ocenie metabolizmu energetycznego przydatne jest obliczenie globalnego metabolizmu tlenowego mózgu (CMRO₂).

$$CMRO_2 = \frac{MF \times AVDO_2}{100}$$

gdzie: CMRO₂ – mózgowy metabolizm tlenu;
MF – średni przepływ mózgowy;
AVDO₂ – różnica tętniczo-żylna dla tlenu.

Prawidłowo CMRO_2 wynosi 3,0–3,8 ml/100 g/min.

Przy zachowanym sprzężeniu metabolizmu i przepływu mózgowego stwierdza się następującą prawidłowość:

$$\frac{\text{CMRO}_2}{\text{CBF}} = \frac{1}{15}$$

Ponieważ mózg nie posiada zapasów energetycznych, pozostaje bardzo wrażliwy na niedostateczność krążenia, czyli niedokrwienie. Do istotnego niedokrwienia dochodzi przy obniżeniu przepływu poniżej 15–20 ml/100 g tkanki/min i przy mózgowym metabolizmie tlenu poniżej 1 ml/100 g tkanki/min. Przy czym wyróżniamy dwa poziomy niedokrwienia. Zaburzenie transmisji synaptycznej (stan odwracalny) występuje przy CBF mniejszym niż 15–20 ml/100 g tkanki/min, ale większym niż 6–8 ml/100 g tkanki/min, natomiast przy obniżeniu przepływu poniżej 6–8 ml/100 g tkanki/min dochodzi do zaburzenia podstawowych mechanizmów funkcji komórki z następującą destrukcją (stan nieodwracalny).

Stały monitoring energetyczny umożliwiają nowe techniki wprowadzane w ostatnich latach, z których najważniejsza jest mikrodializa. Inne – to wspomniana poprzednio spektroskopia protonowa w rezonansie magnetycznym oraz pozytronowa emisyjna tomografia.